



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/16748 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06882 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 1999 (17.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 42 753.0 18. September 1998 (18.09.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KANIKANTI, Venkata-Rangarao [IN/DE]; Quettinger Strasse 24A, D-51381 Leverkusen (DE). RUPP, Roland [DE/DE]; Haferbusch 21, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). BRENDEL, Erich [DE/DE]; Im Wöll 10, D-42657 Solingen (DE). WEISEMANN, Claus [DE/US]; 204 Kellyridge Drive, Apex, NC 27502 (US). CHANTRAINE, Ernst [DE/DE]; Hebbornnerstrasse 152, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: MULTIPLE UNIT CONTROLLED FOOD EFFECT-INDEPENDENT RELEASE PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND METHOD FOR PREPARING THE SAME		
(54) Bezeichnung: AGITATIONSUNABHÄNGIGE PHARMAZEUTISCHE MULTIPLE-UNIT-RETARDZUBEREITUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG		
(57) Abstract The present invention relates to orally applicable multiple unit controlled-release dosage forms with controlled food effect-independent active substance release and to a method for producing the same using a selected erodible hydrophilic polymer (HPC) and limiting the maximum size of the substance-containing polymer particle to ≤ 3 mm.		
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformen mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu ihrer Herstellung unter Verwendung eines ausgewählten erodierbaren hydrophilen Polymers (HPC) und Limitierung der Maximalgröße der Wirkstoff-enthaltenden Polymerpartikel auf ≤ 3 mm.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Agitationsunabhängige pharmazeutische Multiple-Unit-Retardzubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung

5 Die vorliegende Erfindung betrifft oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformen mit kontrollierter und Agitations-unabhängiger Freisetzung und Verfahren zu ihrer Herstellung unter Verwendung eines ausgewählten erodierbaren hydrophilen Polymers.

10 Für viele Arzneimittel ist es wünschenswert, dass sie nach einmal täglicher Verabreichung eine kontrollierte, langanhaltende und gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs gewährleisten. Auf diese Weise kann die gewünschte Plasmakonzentration ohne große Schwankungen über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden und somit die Arzneimittelsicherheit und die Patienten-Compliance erhöht werden.

15 Formulierungen, die den Wirkstoff auf diese Weise über einen definierten Zeitraum freisetzen, werden als Retardformulierungen bezeichnet. Es sind bereits verschiedene Techniken zu ihrer Herstellung bekannt.

Sehr häufig werden für diesen Zweck Single-Unit-Matrixtabletten eingesetzt, die den

20 Wirkstoff in einer Matrix aus Polymeren und einigen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten. Das Polymer kann entweder hydrophil oder hydrophob sein oder eine Mischung daraus darstellen. Mittlerweile sind Matrixtabletten mit hydrophilen Polymeren sehr beliebt geworden, da diese vergleichsweise preiswert, nichttoxisch, auf herkömmlichen Anlagen verarbeitbar sind, usw.

25 Eine weitere Methode ist das Ummanteln von Zubereitungsformen mit gepufferten bzw. pH-abhängigen Umhüllungen, die eine kontrollierte Freisetzung in bestimmten Bereichen des Magen-Darm-Traktes gewährleisten soll.

30 Während die Erosions-Matrixtabletten anfällig sind gegenüber mechanischer Beanspruchung, insbesondere hydrodynamischen Belastungen, sind die pH-gesteuerten

Formulierungen anfällig gegenüber pH-Wert-Änderungen im Magen-Darm-Trakt. Während sich die Tablette durch den Magen-Darm-Trakt bewegt, variiert sowohl der pH-Wert, als auch die mechanische Beanspruchung, insbesondere auch in Abhängigkeit von Art und Menge der Füllung des Magens und des Verdauungstraktes. Diese Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung wird als „Agitationsabhängigkeit“ oder als „Food-Effekt“ bezeichnet. Es zeigt sich, dass die Freisetzungsrate der meisten Retardformulierungen abhängig ist von der Nahrungsaufnahme und somit unterschiedliche Wirkprofile auftreten in Abhängigkeit davon, ob die Einnahme des Arzneimittels vor, während oder nach einer Mahlzeit erfolgt.

Es gibt zahlreiche Versuche die unerwünschte Variabilität dieses „Food-Effekts“ auszuschalten bzw. zu minimieren. Für erosionskontrollierte Zubereitungen wurde ein annähernd agitationsunabhängiges Single-Unit-System beschrieben, das jedoch technisch sehr aufwendig und daher inpraktikabel ist (vgl. W.D. Lindner et al. Farm., 51 (1996) 263). Als weitere Möglichkeit einer agitationsunabhängigen Zubereitung wurde ein Single-Unit-osmotisches Pumpsystem beschrieben und teilweise erfolgreich vermarktet. Hierbei wird der Wirkstoff durch definierte Öffnungen oder Poren einer Kammer nach außen gepreßt, wobei der Preßdruck durch ein quellendes Polymer erzeugt wird, dessen Wasseraufnahme osmotisch gesteuert wird (vgl. US-Pat 4 449 983, US-Pat 4 203 400 und US-Pat 4 327 725).

Die Probleme und Nachteile der bisher vorgeschlagenen und eingesetzten agitationsunabhängigen Retardformulierungen sind bekannt und unter anderem in der Beschreibung von EP 0 425 298.A2 dargelegt. Gemäß dieser Anmeldung wird versucht die Agitationsunabhängigkeit von salzbildenden Wirkstoffen durch unterschiedliches Ummanteln mit schwerlöslichen Polymeren zu erreichen. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen ebenfalls in den technisch aufwendigen Verfahrensmaßnahmen und in der Tatsache, dass nur bestimmte salzbildende und somit leicht lösliche Wirkstoffe eingesetzt werden können.

Als Multiple-Unit-Formulierung werden solche Formulierungen bezeichnet, die im Gegensatz zu sogenannten Single-Unit-Formulierungen wie Tabletten aus mehreren kleinen Partikeln wie z.B. Pellets, Granulaten, Minitabletten oder Körnern bestehen, die z.B. in einer Kapsel enthalten sind. Im Magen-Darm-Trakt liegen diese Partikel dann unabhängig voneinander vor. Solche Multiple-Unit-Formulierungen weisen eine Reihe von Vorteilen im Vergleich zu Single-Unit-Formulierungen auf. Sie sorgen für eine gleichmäßigere Absorption des Wirkstoffs und für geringere inter- und intraindividuelle Schwankungen der pharmacokinetischen Profile. Weiterhin lassen sich so in einfacher Weise verschiedene Wirkstoffe und Dosierungen z.B. in Kapseln einbringen. Diese Formulierungen können so den unterschiedlichen medizinischen Anforderungen ohne großen Aufwand angepaßt werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist darin zu sehen, agitationsunabhängige Multiple-Unit-Retardformulierungen, d.h. Formulierungen ohne störenden Food-Effekt für alle Arten von Wirkstoffen, insbesondere für schwerlösliche Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die in einfacher Weise hergestellt werden können.

Multiple-Unit-Retardformulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die im USP Paddletest mit Apparat II 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 4 bis 14 Stunden, vorzugsweise innerhalb von 6 bis 12 Stunden freisetzen, bezogen auf die gesamte Wirkstoffmenge in der Formulierung.

Agitationsunabhängig gemäß der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen, die im USP XXII Paddletest mit 900 ml Freisetzungsmedium, pH 6,8 bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 UpM und von 150 UpM eine maximale Freisetzungsdifferenz von $\pm 10\%$, vorzugsweise $\pm 5\%$ aufweisen.

Die Rührgeschwindigkeit des Paddletests nach USP wurden ausgewählt im Hinblick auf die Publikation B. Abrahamsson et al., Eur. J. Pharm. Sci., 46 (1998) 69, wonach die mechanische Beanspruchung einer Tablette im Magen-Darm-Trakt etwa mit den

Bedingungen zu vergleichen ist, die einer Rührbewegung im Paddletest mit bis ca. 150 U/min entsprechen.

Diese Aufgabe lässt sich erfindungsgemäß dadurch lösen, dass man

5

- a) als hydrophiles Polymer Hydroxypropylcellulose (HPC) mit einem mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000, vorzugsweise 350 000 bis 1 150 000 in einer Menge von 40 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 45 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Wirkstoff-Polymergemisch, und einem molaren Substitutionsgrad von ≥ 3 als retardierendes Erosionsmaterial einsetzt und
- b) die Wirkstoff-Polymer-Kombination in kleine Partikel wie Pellets, Granulate oder Minitabletten mit einem maximalen Durchmesser von 0,2 bis 3,0 mm, vorzugsweise von 0,5 bis 2 mm, überführt,

15

Es kann auch HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 700 000 bis 1 200 000, vorzugsweise 850 000 bis 1 150 000 eingesetzt werden.

20

Unter maximalem Durchmesser wird hierbei die größte Längenausdehnung des Partikels verstanden; sie liegt erfindungsgemäß bei 0,2 bis 3 mm.

Gewünschtenfalls können die Minipartikel lackiert werden und auch weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe hinzugefügt werden.

25

Diese retardierten Minipartikel können in einfacher Weise in den gewünschten Dosiseinheiten als Multiple-Unit-Retarddosisformen hergestellt und verabreicht werden, wie z.B. in Hardgelatinekapselformen, als Sachets oder zu Tabletten umgearbeitet werden, die unmittelbar nach Verabreichung wieder in die Minipartikel zerfallen und sich somit wie eine Multiple-Unit-Dosisform verhalten.

30

Bei Kenntnis des Standes der Technik war es nicht naheliegend, dass durch die Auswahl des oben genannten erodierbaren hydrophilen Polymers HPC und gleichzeitiger Limitierung der Maximalgröße der Wirkstoff-enthaltenden Polymerpartikel auf höchstens 3 mm Durchmesser eine agitationsunabhängige Retardformulierung hergestellt werden kann. Es war vielmehr zu erwarten, dass gerade leicht erodierbare hydrophile Polymere einen besonders starken Agitationseffekt bzw. Foodeffekt zeigen würden. Es ist z.B. bekannt, dass Nifedipin-enthaltende Matrixtabletten mit Durchmessern von 9 oder 10 mm, die HPC oder HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) als hydrophiles Polymer enthalten, stark agitationsabhängig sind und einen starken Food-Effekt zeigen. (Vgl. Adalat CC®; EP 0 299 211 und B. Abrahamsson et al, J. Controlled Rel., 52 (1998) 301).

Andererseits sind auch Minitabletten zur oralen Anwendung seit einiger Zeit bekannt und beschrieben (vgl. Colombo et al., Acta Technol. Legis. med. 1992, 3 (3), 137). Es ist aber bisher nicht bekannt, dass die erfindungsgemäßen Partikel mit einem maximalem Durchmesser von 3 mm agitationsunabhängige Retardformulierungen darstellen.

Zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe ist die Kombination beider Elemente a) und b) erforderlich. Eigene Versuche mit Minierosionstabletten, welche als Wirkstoff Nifedipin enthalten, die zwar einem Durchmesser von 2 mm besitzen, aber als erodierbares Polymer eine Mischung aus Hydroxyethylcellulose (HEC) und Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) enthalten, zeigen eine signifikante Agitationsabhängigkeit.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch die Kombination der Auswahl des erodierbaren hydrophilen Polymers HPC und die Reduzierung der Größe der einzusetzenden Minipartikel auf maximal 3 mm Durchmesser in einfacher und effektiver Weise agitationsunabhängige Multiple-Unit-Retardformulierungen erhalten werden können.

Nach orientierenden Tests zeigten die erfindungsgemäßen Formulierungen praktisch keine Nahrungsmittelabhängigkeit.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden Pellets, Granulate, Minitabletten oder Körner erfolgt nach üblichen Methoden. Neben den herkömmlichen Formulierungsmethoden, in denen HPC mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen unter Verwendung von Wasser oder organischen Lösungsmitteln granuliert wird, kann auch die Verwendung von Schmelzextrusionsmethoden in vorteil-
- 10 hafter Weise eingesetzt werden. Solche Schmelzextrusionsmethoden sind seit langem bekannt. Variationen dieser Schmelzextrusion werden auch in der jüngeren Patentliteratur vorgeschlagen (vgl. DE 195 04 831.8, EP 240 904, US-PS 5 456 923, EP 544 144 und insbesondere WO 96/25149).
- 15 Viele der bisher bekannten Methoden der Schmelzextrusion weisen gegenüber den erfindungsgemäß einsetzbaren Methoden eine Reihe von Nachteilen auf. So werden zur Herstellung eines Extrudates häufig mindestens zwei Polymere, z.B. ein wasserlösliches und ein wasserunlösliches verwendet. Durch die Notwendigkeit von zusätzlichen Weichmachern oder anderen Hilfsstoffen kann das Verhältnis Hilfs-
- 20 stoff/Arzneistoff ungünstig beeinflusst werden, so dass das fertige Produkt sehr voluminös und auch teuer ist. Gemäß der vorliegenden Erfindung können die agitations- und nahrungsunabhängigen Formulierungen bereits durch einfaches Mischen und Extrudieren des gewünschten Wirkstoffs mit HPC erhalten werden.
- 25 Gewünschtenfalls können natürlich auch für die erfindungsgemäßen Multiple-Unit-Retard-Formulierungen weitere Hilfsstoffe eingesetzt werden wie z.B. Magnesiumstearat oder Filmüberzüge oder Lackierungen, die das Aneinanderkleben der Partikel verhindern. Diese Hilfsstoffe haben jedoch keinen direkten Einfluß auf die agitationsunabhängige oder keinen Food-Effekt aufweisende Retardwirkung der erfindungsgemäßen Zubereitung.
- 30

Es ist auch möglich, für die Herstellung der Minitabletten neben dem wesentlichen Polymer HPC weitere hydrophile und wasserunlösliche Polymere wie z.B. Polymethacrylatester einzusetzen. Ein Beispiel ist das bekannte Ammonio Methacrylat Copolymer Typ B (Eudragit® RS PO).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung von Multiple-Unit-Retarddosisformen, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein therapeutisch wirksamer Stoff und HPC mit einem mittleren MG von 250 000 bis 1 200 000 als hydrophiles thermoplastisches, aber pharmazeutisch unbedenkliches Polymer sowie gegebenenfalls weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die jedoch nicht zum Retardeffekt beitragen, gemischt, granuliert und tablettiert oder gemischt, extrudiert und granuliert werden zu Partikeln mit einem maximalen Teilchendurchmesser von 3 mm und diese dann in eine geeignete orale Applikationsform überführt werden.

Beim Extrusionsverfahren werden therapeutisch wirksame Arzneistoffe und das Polymer entweder gleichzeitig, ohne vorheriges Mischen, oder als Mischung, nach vorherigem Mischen, in einem normalen Extruder, bevorzugterweise einem Doppelschneckenextruder, gefördert, welcher vorher auf eine Temperatur erhitzt wurde, bei der das Polymer und der Arzneistoff nicht abgebaut werden. Hierbei beträgt der Temperaturbereich an der Austrittsdüse des Extruders 50 bis 220°C, vorzugsweise 80 bis 210°C und besonders 100-180°C. Im Bereich des Produkteintritts in den Extruder beträgt die Temperatur um 25°C. Die Temperatur im Zwischenbereich des Extruders liegt zwischen der Temperatur im Produkteintrittsbereich des Extruders und der Temperatur an der Austrittsdüse des Extruders.

Die homogene Mischung erweicht während des Durchlaufs durch den Extruder und wird am Ende durch eine Platte, die mindestens eine Düse mit einem definierten Durchmesser von ca. 0,2 bis 3,0 mm, vorzugsweise von 0,5 bis 2,0 mm enthält,

gepreßt. Die extrudierten Stränge, die beim Austritt aus der Extruderdüse noch weich sind und bei Raumtemperatur schnell fest werden, werden unmittelbar nach ihrem Austritt zu Granulat mit einem Teilchendurchmesser von ca. 0,2 bis 3 mm, vorzugsweise 0,5 bis 2 mm, geschnitten. Alternativ werden die extrudierten Stränge sofort (on-line) granuliert (z.B. Wasser-Ring-Granulation oder Unterwasser-Granulation oder Luft-Granulation) oder sofort in Stücke geschnitten. Bevorzugt ist die Luftgranulation. Die erhaltenen Extrudate können direkt in Hartgelatinekapseln gefüllt werden. Als besondere Ausführungsform hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erhaltenen Extrudate vor ihrer Einfüllung in Gelatinekapseln noch zu lackieren, vorzugsweise mit einem wasserunlöslichen aber wasserdurchlässigen und nicht gelbildenden Polymer.

Diese Retarddosisform gemäß der vorliegenden Erfindung ist nicht anfällig gegenüber mechanischer Beanspruchung bzw. hydrodynamischer Belastung im Magen-Darm-Trakt; die Rate der Wirkstofffreisetzung hängt daher nicht von der mechanischen Beanspruchung und der hydrodynamischen Belastung ab, der das Produkt ausgesetzt ist und ist unabhängig vom Füllungsgrad des Magens. Die Retarddosisform weist also keinen Food-Effekt auf.

Die lackierten Extrudate können mit konventionellen Hilfsstoffen (z.B. mikrokristalliner Cellulose, Ac-Di-Sol[®] usw.) zu Tabletten verpreßt werden. Diese Tabletten zerfallen rasch nach ihrer Verabreichung, so dass sich die Tablette wie eine Multi-Unit-Dosisform verhält.

Die Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung kann auch mit bekannten Tablettierungsprozessen hergestellt werden, bei denen die Inhaltsstoffe z.B. in bekannter Weise granuliert, gleitfähig gemacht und zu Mikrotabletten von einem Durchmesser ≤ 3 mm, vorzugsweise ≤ 2 mm komprimiert werden.

Die agitationsunabhängige Retardierung wird, wie bereits erwähnt, im Gegensatz zu den Formulierungen nach dem Stand der Technik bei der vorliegenden Erfindung durch die Kombination a) des verwendeten Polymers HPC und b) den maximalen Durchmesser erreicht, während die Beschichtung lediglich dazu dient, die Dosisform vor dem Verkleben zu schützen.

Bei dem zu verwendenden Wirkstoff kann es sich um beliebige oral zu verabreichende Arzneistoffe handeln, wie z.B. Antiinfektiva, Kreislaufmittel, Antimykotika, Antidepressiva, Antidementika, Antiepileptika, Antiphlogistika, Analgetika, Antiasthmatica, Antithrombotika, Antitumormittel, Antimalariamittel, nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel (NSAID), Diuretika, Antiarrhythmica, blutzuckersenkende Mittel, ACE-Hemmer, Sedativa, Decongestiva, Antihistaminika oder Lipidsenker. Lipidsenker können unter anderem Apo B-Inhibitoren oder MTP-Inhibitoren sein. Von besonderem Interesse sind die Apo B-Inhibitoren gemäß EP 705 831, auf die hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Von ganz besonderem Interesse ist die Substanz 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-ylmethyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)acetamid. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung werden nur diejenigen Arzneistoffe eingearbeitet, die sich unter den Temperaturen und Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die zu verabreichende Wirkstoff-menge pro Dosisseinheit kann je nach Art des Arzneistoffs und der Freisetzungsrates innerhalb weiter Grenzen variiert werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, auf einen Gew.-Teil Wirkstoff 0,8 bis 10 Gew.-Teile, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-Teile, des gelbildenden Polymers einzusetzen.

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Techniken wird zur Retardation gemäß der vorliegenden Erfindung nur ein einziges Polymer benötigt. Die gewünschte Freisetzungsrates erhält man durch Variation der Herstellungsparameter. Die Arzneistoff-freisetzungsrates wird z.B. beeinflusst durch die Arzneistoffkonzentration im Endprodukt oder durch Verfahrensparameter der Extrusion, wie die Schnecken-geometrie,

die Extrusionsrate, die Extrusionstemperatur, der Durchmesser und die Oberfläche des Extrudats, die Viskosität und Molekulargewicht des Polymeren, usw.

5 Wie bereits erwähnt können auch weitere übliche Hilfsstoffe verwendet werden, die bei der Herstellung von festen Dosisformen in der Pharmazie üblich und aus der Literatur bekannt sind. Keiner dieser Hilfsstoffe ist jedoch notwendig um die erfindungs-
gemäß gewünschte Verzögerung der Freisetzung des Arzneistoffs und die Agita-
tionsunabhängigkeit wesentlich zu beeinflussen. Diese Hilfsstoffe dienen vielmehr
nur dazu, das Verfahren flexibler zu machen.

10

Man lackiert die Extrudate oder Minitabletten gegebenenfalls z.B. mit pH-unabhän-
gigen wäßrigen Dispersionen wie einer Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat EC
30 Trademark of FMC) oder einem Poly(ethylacrylat, -methylethacrylat) 2:1 (z.B.
Eudragit NE 30 D Trademark of Röhm Pharma). Außerdem kann ein Weichmacher
15 wie z.B. Triethylcitrat oder Tween 20 verwendet werden, damit der Lackfilm bei der
Lagerung nicht spröde wird. In die Lacksuspension kann zusätzlich Magnesiumstearat
als Antiklebmittel eingearbeitet werden. HPMC dient als Porenbildner. Der Lack
hat im wesentlichen keinen Einfluß auf die Freisetzungsrage, ausgenommen, dass es
während der ersten 1-2 Stunden nach der Verabreichung zu einer Verzögerung des
20 Einsetzens der Freisetzung kommen kann (Lag-Zeit).

Als typische Lacksuspensionen für Minitabletten und Extrudate seien genannt:

(Alle Angaben in Gew.-%)

- 25 A. 30 - 60 % (bevorzugt 40 %) Eudragit® NE 30 D Dispersion; 3 - 10 % (bevor-
zugt 5 %) HPMC 3 cP; 0,05 - 0,5 % (bevorzugt 0,1 %) Tween 20; 1 - 7,5 %
(bevorzugt 2,5 %) Magnesiumstearat und vollentsalztes Wasser bis 100 %.

B. 15 - 30 % (bevorzugt 25 %) Aquacoat® EC 30 D Dispersion; 3 - 10 % (bevorzugt 4 - 5 %) HPMC 15 cP; 0,5 - 4 % (bevorzugt 2 %) Triethylcitrat und vollentsalztes Wasser bis 100 %.

5 Die Lacksuspensionen z.B. werden hergestellt, indem man zunächst HPMC und den Weichmacher getrennt in Wasser löst und dann mit der Dispersion des Filmbildners mischt. Bei Anwesenheit von Magnesiumstearat wird dieses vor der Zugabe der Eudragit-NE-30-D-Dispersion in der wäßrigen Lösung von HPMC und Weichmacher dispergiert.

10

Die gegebenenfalls lackierten Partikel der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Polymerkombination wie Pellets, Granulate, Minitabletten oder Körner können nach üblichen Methoden in Kapseln gefüllt, zu Tabletten gepreßt oder zu sonstigen bekannten Verabreichungsformen oder Fertigarzneimitteln weiterverarbeitet werden.

15

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Einfluß der Paddle-Apitation auf die Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Beispielen 16 und 17 sowie aus dem Vergleichsbeispiel A über die Zeit wurde in einem USP XXII-Paddle-Test untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei den Beispielen 16 und 17 die Wirkstoff-
5 freisetzung bei 50 und 150 Umdrehungen pro Minute (UpM) über einen Zeitraum von 14 Stunden (also bis zur vollständigen Freisetzung) ummaximal 5 % auseinanderlag, während beim Vergleichsbeispiel A Freisetzungsdifferenzen von bis zu 50 % auftraten.

Vergleichsbeispiel A

19,4 Gew. Teile Hydroxypropylmethylcellulose (Viskosität 100 000 cP, Typ 2208) und 45,3 Gew.- Teile Hydroxyethylcellulose (Viskosität 15 000 cP) werden mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30 Gew.-Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Gew.-Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gleitfähig gemacht und zu 2 mm Minitabletten von 6,4 mg komprimiert. Die Minitabletten werden auf herkömmliche Weise mit einer wäßrigen Dispersion von Eudragit NE 30 D, Magnesiumstearat, Tween 20®, Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP und Wasser lackiert. Pro kg Minitabletten werden 0,6 kg Lacksuspension A aufgesprüht. Einige lackierte Minitabletten mit einem Äquivalent von 30 mg Nifedipin werden verkapselt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 3 kg des Arzneistoffs Nifedipin werden mit 7 kg hochviskosem HPC (MG 400 000 von Nippon Soda, Japan) gemischt. Die Mischung wird auf einem Doppelschneckenextruder mit zwei Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 2 mm verarbeitet. Das Material wird bei einer Düsentemperatur von 150°C extrudiert. Die Temperatur der verschiedenen Untereinheiten im Extruderzylinder wird auf eine Temperatur eingestellt, die mindestens etwa 10°C unter der Düsentemperatur liegt. Das
10 Extrudat wird in etwa 2 mm lange Zylinder geschnitten und in einer Wirbelschichtlackieranlage lackiert. Pro kg Extrudat werden 0,6 kg der Lacksuspension A aufgesprüht. Die Lackierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.

15 Beispiel 2

Analog Beispiel 1, jedoch werden 2 kg Nifedipin mit 8 kg des gleichen Polymertyps gemischt.

20 Beispiel 3

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt die Düsentemperatur 160°C.

Beispiel 4

25

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt der Düsendurchmesser 1,4 mm.

Beispiel 5

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt der Düsendurchmesser 0,8 mm.

5 Beispiel 6

Analog Beispiel 1, jedoch wurden die extrudierten Stränge zunächst in etwa 3 mm lange Zylinder geschnitten.

10 Beispiel 7

Analog Beispiel 1, jedoch wurden die etwa 2 mm langen geschnittenen Zylinder nicht lackiert.

15 Beispiel 8

Analog Beispiel 1, jedoch beträgt die Düsentemperatur 140°C.

Beispiel 9**20**

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Polymer HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 850 000 (Fa. Hercules, USA) verwendet.

Beispiel 10**25**

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Polymer HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 1 000 000 (Fa. Hercules, USA) verwendet.

Beispiel 11

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Arzneistoff Nisoldipin verwendet.

5 Beispiel 12

Analog Beispiel 1, jedoch wird als Arzneistoff Nimodipin verwendet, HPC (MG 400 000, Nippon Soda, Japan) eingesetzt, und die Düsentemperatur beträgt 110°C.

10 Beispiel 13

Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird in einer kommerziell erhältlichen Extrusions- und Granulationsvorrichtung unter den gleichen Extrusionsbedingungen extrudiert und dann durch das Wasser-Ring-Verfahren sofort granuliert und getrocknet. Die entstandenen Extrudate waren leicht gerundet und dadurch besser verarbeitbar.

Beispiel 14

20 Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird in einer kommerziell erhältlichen Extrusionsvorrichtung extrudiert mit einer Düsenplatte 40 x 0,8 mm oder 36 x 1,3 mm Bohrungen, und dann durch Luft-Granulation sofort on-line granuliert und getrocknet. Die entstandenen Extrudate waren besser verarbeitbar. Die Granulate wurden wie in Beispiel 1 lackiert.

25

Beispiel 15

Die gleiche Zusammensetzung wie in Beispiel 1 wird durch einen Extruder mit Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 1 mm extrudiert, der extrudierte Strang durch

Besprühen mit Wasser gekühlt und sofort granuliert und getrocknet. Die erhaltenen Extrudate werden wie in Beispiel 1 beschrieben, weiterverarbeitet.

Beispiel 16

5 250 Teile (Gew.) Hydroxypropylcellulose (MG 1 000 000; Viskosität 1 500 bis 3 000 cP (1 % w/v; 25°C)) werden mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30 Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das
10 erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat (1,5 Teile) gleitfähig gemacht und zu 2 mm-Minitabletten von 6,5 mg komprimiert. Die Minitabletten werden auf herkömmliche Weise mit einer wäßrigen Dispersion von Eudragit NE 30 D, Magnesiumstearat, Tween 20®, Hydroxypropylmethylcellulose 3 cP und Wasser lackiert. Pro kg Minitabletten werden 0,6 kg Lacksuspension A aufgesprüht. Einige lackierte
15 Minitabletten mit einem Äquivalent von 30 mg Nifedipin werden verkapselt.

Beispiel 17

Hydroxypropylcellulose entsprechend Beispiel 16 (42,6 Teile) wird mit Eudragit® RS PO (40,8 Teile) vermischt und mit einer wäßrigen Suspension von Nifedipin (30
20 Teile) und Hydroxypropylcellulose (2 Teile) einer Viskosität <10 cP granuliert. Das erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat (1,5 Teile) gleitfähig gemacht und zu 2 mm-Minitabletten von 6,5 mg komprimiert. Die Minitabletten (2 mm Durchmesser) werden analog Beispiel 16 lackiert.

Beispiel 18

25 1 kg 2-Cyclopentyl-2-[4-(2,4-dimethyl-pyrido[2,3-b]indol-9-yl-methyl)-phenyl]-N-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)acetamid werden mit 2 kg HPC (MG 250 000-400 000, Nippon Soda, Japan) gemischt. Die Mischung wird auf einem Doppel-
30 schneckenextruder mit zwei Austrittsdüsen mit einem Durchmesser von 2 mm

verarbeitet. Das Material wird bei einer Düsentemperatur von 215°C extrudiert. Das Extrudat wird in etwa 2 mm lange Zylinder geschnitten und in einer Wirbelschichtlackieranlage analog Beispiel 1 lackiert.

- 5 Falls nicht ausdrücklich anders angegeben, soll der Begriff „Teile“ in der vorliegenden Anmeldung immer als „Gew.-Teile“ verstanden werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer oral applizierbaren Multiple-Unit-Retarddos-
sisformulierung mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Freisetzung,
5 dadurch gekennzeichnet, dass man den hydrophilen Polymer HPC mit einem
mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000 in einer Menge von
40 bis 95 Gew.-%, bezogen auf das Wirkstoff-Polymergemisch und einem
molaren Substitutionsgrad von mindestens 3 als retardierendes Erosionsma-
terial mit mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff kombiniert und
10 diese Wirkstoff-Polymerkombination in kleine Partikel mit einem Durch-
messer von 0,2 bis 3,0 mm überführt und diese bei der Herstellung von wirk-
samen oralen Applikationsformen und Fertigarzneimittel verwendet.
2. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch
15 gekennzeichnet, dass man HPC in einer Menge von 45 bis 90 Gew.-% ein-
setzt.
3. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass man HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von
20 350 000 bis 1 150 000 einsetzt.
4. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombination in kleine Parti-
kel mit einem maximalen Durchmesser von 0,5 bis 2 mm überführt.
- 25 5. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass man die Partikel der Wirkstoff-Polymerkombination
durch Schmelzextrusion und Granulation herstellt.

6. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Partikel der Wirkstoff-Polymerkombination durch herkömmliche Tablettierungsmethoden herstellt.
- 5 7. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombinationspartikel in Form von Pellets, Granulaten, Minitabletten oder Körnern herstellt und diese in einer wirksamen Dosierung in Kapseln füllt.
- 10 8. Verfahren zur Herstellung von Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoff-Polymerkombinationspartikel zusätzlich lackiert.
- 15 9. Verwendung von HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 250 000 bis 1 200 000 bei der Herstellung von Agitations-unabhängigen pharmazeutischen Retard-Zubereitungen, erhältlich gemäß Anspruch 1.
- 20 10. Verwendung von HPC mit einem mittleren Molekulargewicht von 350 000 bis 1 150 000 als wesentlichem Retardierungspolymer und gegebenenfalls geringer Mengen weiterer hydrophiler Polymere wie Polymethacrylester bei der Herstellung von Agitations-unabhängigen Retard-Zubereitungen gemäß Anspruch 1.
- 25 11. Verwendung von Wirkstoff-Polymerkombinationspartikeln gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Fertigarzneimitteln in Form von Kapseln oder Tabletten.
12. Oral applizierbare Multiple-Unit-Retarddosisformulierungen mit kontrollierter Agitations-unabhängiger Freisetzung erhältlich gemäß Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/06882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 205 282 A (EUROCELTIQUE) 17 December 1986 (1986-12-17) claims 1,8,14 column 2, line 19 - line 30 examples 1-7	1,3-6, 8-12
A	ACQUIER, R., ET AL.: "Hydroxypropyl cellulose et liberation des principes actifs I. Influence de la masse moleculaire du polymere et de sa concentration" S.T.P PHARMA SCIENCES, vol. 2, no. 6, 1992, pages 469-474, XP000865524 the whole document	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2000

Date of mailing of the international search report

31/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/06882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ACQUIER, R.; ET AL.: "Approche du comportement des hydroxypropylcelluloses en presence d'eau, en fonction de la masse moleculaire et de la concentration"</p> <p>PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, vol. 67, no. 11, 1992, pages 315-320, XP000863695 Bern, CH the whole document -----</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 205282 A	17-12-1986	AT 127687 T	15-09-1995
		AU 595801 B	12-04-1990
		AU 5828486 A	18-12-1986
		CA 1277913 A	18-12-1990
		DE 3650390 D	19-10-1995
		DE 3650390 T	04-04-1996
		DK 273086 A	12-12-1986
		ES 555899 A	16-07-1987
		FI 862479 A,B,	12-12-1986
		IL 78991 A	26-07-1990
		JP 2513999 B	10-07-1996
		JP 61286321 A	16-12-1986
		KR 8902949 B	14-08-1989
		NO 862287 A,B,	12-12-1986
		PT 82746 A,B	01-07-1986
		US 4940587 A	10-07-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06882

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 205 282 A (EUROCELTIQUE) 17. Dezember 1986 (1986-12-17) Ansprüche 1,8,14 Spalte 2, Zeile 19 - Zeile 30 Beispiele 1-7	1,3-6, 8-12
A	ACQUIER, R., ET AL.: "Hydroxypropyl cellulose et liberation des principes actifs I. Influence de la masse moleculaire du polymere et de sa concentration" S.T.P PHARMA SCIENCES, Bd. 2, Nr. 6, 1992, Seiten 469-474, XP000865524 das ganze Dokument	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Januar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31/01/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ACQUIER, R.; ET AL.: "Approche du comportement des hydroxypropylcelluloses en presence d'eau, en fonction de la masse moleculaire et de la concentration" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, Bd. 67, Nr. 11, 1992, Seiten 315-320, XP000863695 Bern, CH das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06882

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 205282 A	17-12-1986	AT 127687 T	15-09-1995
		AU 595801 B	12-04-1990
		AU 5828486 A	18-12-1986
		CA 1277913 A	18-12-1990
		DE 3650390 D	19-10-1995
		DE 3650390 T	04-04-1996
		DK 273086 A	12-12-1986
		ES 555899 A	16-07-1987
		FI 862479 A, B,	12-12-1986
		IL 78991 A	26-07-1990
		JP 2513999 B	10-07-1996
		JP 61286321 A	16-12-1986
		KR 8902949 B	14-08-1989
		NO 862287 A, B,	12-12-1986
		PT 82746 A, B	01-07-1986
		US 4940587 A	10-07-1990